



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Das schweizerische HIV Testkonzept – eine aktualisierte Übersicht

Schüpbach, J

Abstract: Das HIV-Testkonzept des Bundesamtes für Gesundheit fordert die Beantwortung von vier diagnostischen Fragen: 1. Ist jemand tatsächlich HIV-infiziert? 2. Falls ja, welche Eigenschaften hat das Virus? 3. Wie hoch ist die Viruslast? 4. Wie hoch ist der Anteil frischer HIV-Infektionen an den neu gemeldeten Fällen – Organisatorisch obliegt das HIV-Screening den vom BAG anerkannten medizinisch-diagnostischen Laboratorien, Arztpraxen und HIV-Teststellen. Die HIV-Bestätigung ist seit 2010 der Verantwortung des Nationalen Zentrums für Retroviren (NZR) unterstellt. In dessen Auftrag prüfen elf regionale Meldelaboratorien mittels eines standardisierten Verfahrens bei jeder neuen HIV-Diagnose, welche der vier Fragen schon beantwortet sind und führen die noch erforderlichen Untersuchungen durch. Zusammen mit den Resultaten melden sie dem/der behandelnden Arzt/Ärztin mittels einer einheitlichen Fall-Interpretation, ob alle Anforderungen des Testkonzepts erfüllt sind bzw. was noch fehlt. Es liegt in der ärztlichen Verantwortung, die noch fehlenden Untersuchungen zu veranlassen. Eine anonymisierte Kopie der Resultate geht als HIV-Meldung an die kantonalen und eidgenössischen Gesundheitsbehörden sowie das NZR. Dieses überprüft jede Meldung, fordert gegebenenfalls Korrekturen oder Ergänzungen und erstattet dem BAG jährlich Bericht.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-110370>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Schüpbach, J (2013). Das schweizerische HIV Testkonzept – eine aktualisierte Übersicht. Bulletin Bundesamt für Gesundheit:6-14.

Das schweizerische HIV Testkonzept – eine aktualisierte Übersicht

Das HIV-Testkonzept des Bundesamtes für Gesundheit fordert die Beantwortung von vier diagnostischen Fragen: 1. Ist jemand tatsächlich HIV-infiziert? 2. Falls ja, welche Eigenschaften hat das Virus? 3. Wie hoch ist die Viruslast? 4. Wie hoch ist der Anteil frischer HIV-Infektionen an den neu gemeldeten Fällen – Organisatorisch obliegt das HIV-Screening den vom BAG anerkannten medizinisch-diagnostischen Laboratorien, Arztpraxen und HIV-Teststellen. Die HIV-Bestätigung ist seit 2010 der Verantwortung des Nationalen Zentrums für Retroviren (NZR) unterstellt. In dessen Auftrag prüfen elf regionale Meldelaboratorien mittels eines standardisierten Verfahrens bei jeder neuen HIV-Diagnose, welche der vier Fragen schon beantwortet sind und führen die noch erforderlichen Untersuchungen durch. Zusammen mit den Resultaten melden sie dem/der behandelnden Arzt/Ärztin mittels einer einheitlichen Fall-Interpretation, ob alle Anforderungen des Testkonzepts erfüllt sind bzw. was noch fehlt. Es liegt in der ärztlichen Verantwortung, die noch fehlenden Untersuchungen zu veranlassen. Eine anonymisierte Kopie der Resultate geht als HIV-Meldung an die kantonalen und eidgenössischen Gesundheitsbehörden sowie das NZR. Dieses überprüft jede Meldung, fordert gegebenenfalls Korrekturen oder Ergänzungen und erstattet dem BAG jährlich Bericht.

Übersicht über die vier Fragen und die Organisation der HIV-Diagnostik

Das BAG verfügt seit 1985 über ein HIV-Testkonzept, um für die schwerwiegende Diagnose einer HIV-Infektion die grösste Zuverlässigkeit zu gewährleisten. Ging es anfangs vor allem um die Abklärung, ob jemand wirklich HIV-infiziert ist, so hat sich das Spektrum der Fragen seither wesentlich erweitert. Sobald die Diagnose einer HIV-Infektion gestellt ist, erheben sich zwei weitere Fragen, nämlich nach genetischen und biologischen Eigenschaften des Virus sowie nach der Virusmenge im Plasma. Die Kenntnis des Virustyps (HIV-1, HIV-2) ist unabdingbar für die Wahl des geeigneten Virus-Tests und die Zusammenstellung einer antiretroviralen Therapie (ART). Dies deshalb, weil die gängigen kommerziellen Viruslast-Tests ausschliesslich HIV-1 er-

kennen und weil die nicht nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) gegen HIV-2 generell unwirksam sind, wie übrigens auch gegen Viren der HIV-1 Gruppe O. Wichtig für eine optimale ART ist auch die Kenntnis vorbestehender viraler Resistenzmutationen. Da nach heutiger Beurteilung prinzipiell alle HIV-infizierten Menschen eine antiretrovirale Therapie benötigen [1], müssen diese individualmedizinisch wichtigen diagnostischen Fragen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beantwortet werden. Für die nationale HIV-Überwachung erhebt sich zudem die Frage, wie viele der jährlich neu gemeldeten HIV-Infektionen tatsächlich frisch sind, d.h. innerhalb der letzten zwölf Monate erfolgten. Diese vierte Frage kann mit Informationen beantwortet werden, die bei der Beantwortung der drei ersten Fragen ohnehin anfallen.

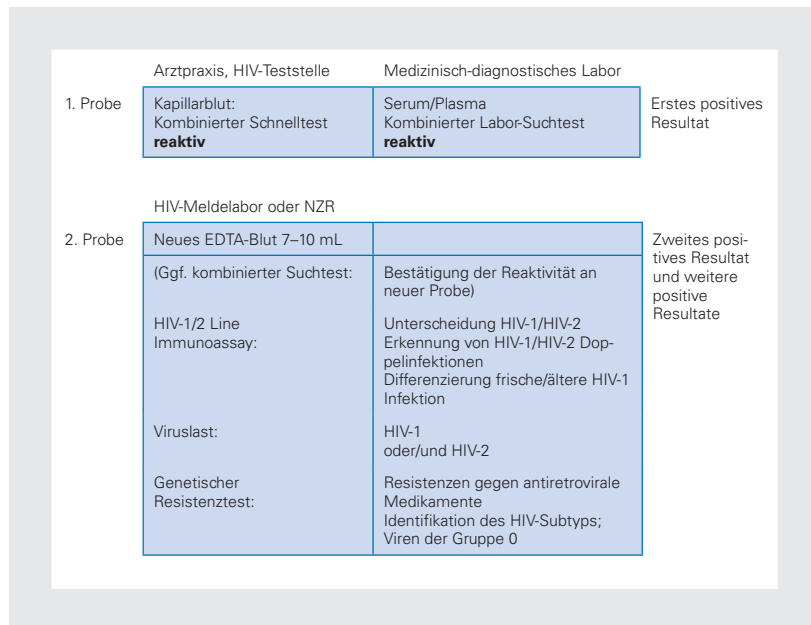
Organisatorisch obliegt das HIV-Screening den vom BAG anerkannten medizinisch-diagnostischen Laboratorien, Arztpraxen und HIV-Teststellen. Die HIV-Bestätigung ist seit 2010 der Verantwortung des Nationalen Zentrums für Retroviren (NZR) unterstellt [2]. Die vormaligen elf regionalen HIV-Bestätigungslabors dienen seither als HIV-Meldelabors. Im Auftrag des NZR nehmen sie bei jeder neu diagnostizierten HIV-Infektion die bereits vorhandenen Resultate entgegen, führen die gemäss Testkonzept noch erforderlichen Tests durch und informieren den/die behandelnde Arzt/Ärztin über die Resultate. Der einfachste und vom NZR bevorzugte Abklärungsgang ist aus Abb. 1 ersichtlich. Die HIV-Meldelabors lösen die Fallmeldung an die Gesundheitsbehörden aus und orientieren dabei auch den/die behandelnde Arzt/Ärztin darüber, ob alle Bestimmungen des Testkonzepts erfüllt sind bzw. welcher Aspekt noch fehlt.

Für die Durchführung dieser Aufgaben verwenden die Meldelabors ein elektronisches Formular, das vom NZR entwickelt wurde [3]. Dieses Tool führt durch die verschiedenen Schritte des HIV-Bestätigungsprozesses und generiert aufgrund der eingegebenen Resultate eine standardisierte Fallinterpretation (Abb. 2). Nur wenn alle Anforderungen erfüllt sind, erscheint im Fenster «Meets ALL SFOPH requirements» (erfüllt alle Anforderungen des BAG) die Antwort «YES». Andernfalls wird aufgeführt, was noch zu klären ist. Die Meldelabors senden die Fallinterpretation zusammen mit der HIV-Ergänzungsmeldung an den/die behandelnde Arzt/Ärztin. Es liegt dann in der ärztlichen Verantwortung, dass allfällige Informationslücken noch geschlossen werden.

Sämtliche Daten werden zudem in anonymisierter Form elektronisch an das BAG übermittelt. Sie dienen als Labor-Fallmeldung. Eine Kopie geht an das NZR. Dieses überwacht so laufend die Qualität der eingehenden Bestätigungen und ist damit in der Lage, gegebenenfalls Korrekturen oder Ergänzungen anzufordern. Jährlich wertet das NZR die Qualität der Meldungen aus und erstattet dem BAG Bericht.

Tabelle 1 orientiert über die verschiedenen Fragen, die zugehörige

Abbildung 1:
Bevorzugter Ablauf des HIV-Bestätigungsprozesses



Bevorzugter Ablauf des HIV-Bestätigungsprozesses. An der ersten Probe (Kapillarblut oder Serum/Plasma) wird lediglich das HIV-Screening mit CE-markierten kombinierten Tests durchgeführt. Für die Bestätigung wird eine zweite, frische EDTA-Blutprobe ans Meldelabor oder ans NZR gesandt, wo alle erforderlichen weiteren Tests durchgeführt werden.

gen Aufgabenbereiche, die Anforderungen an die Tests und die Zuständigkeiten für die verschiedenen Aufgaben. Details dazu finden sich in den nachstehenden Ausführungen. Die Adressen des NZR und der Meldelabors sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Frage 1: Ist jemand mit HIV infiziert?

Zur Beantwortung dieser primären Frage tragen alle Tests bei, die für HIV spezifisch sind, unabhängig davon, ob es sich um Screening- oder Bestätigungstests handelt. Bezüglich der einzusetzenden Tests ist zu beachten, dass für die pädiatrische HIV-Diagnostik bei Neugeborenen und Säuglingen bis zum Alter von 18 Monaten andere Methoden zum Einsatz kommen als für ältere Kinder oder Erwachsene.

a) HIV-Screening bei Erwachsenen und Kindern > 18 Monate

Für das HIV-Screening sollen nur CE-markierte Tests eingesetzt werden, die sowohl HIV-Antikörper als auch HIV-1 p24 Antigen erkennen (kombinierte Tests oder Tests der soge-

Abbildung 2:
Standardisierte Fall-Interpretation

Overall Case Interpretation (combined data of 1st, 2nd & 3rd specimen)		CASE: 16338-M0-41018
95	Meets ALL SFOPH 2006 requirements (YES / NO)	YES
96	Clear reactivity in >= 2 different types of HIV tests	YES
97	Positive, non-discrepant results in >= 2 different samples	YES
98	HIV Type (HIV-1 or/and HIV-2)	HIV-1
99	Likely HIV-1 Group (M or O)	Probably M, but this will be known only after resistance testing !
100	HIV-1 viral load, as by Roche's or Abbott's test(s) [copies/mL]	111'111
101	Viral Load, as by PERT Assay [copies/mL]	
102	Comments regarding the plausibility of Viral Load (VL)	(no comments)
103	Likely duration of infection (applies only to HIV-1)	Probably longer than 3 to 6 months
104	Genetic Resistance Testing (GRT) Comments	GRT (PR+RT+IN) recommended for all newly diagnosed HIV-1 infections!
105	Confirmatory Lab's Own Comments:	
106		

Standardisierte Fall-Interpretation. Sie kombiniert die Testergebnisse von allen untersuchten Proben der HIV-positiven Person und gibt an, ob die Anforderungen des HIV-Testkonzepts des BAG erfüllt sind. Im gezeigten Fall sind mit Ausnahme der noch pendenten HIV-Resistenztestung alle Anforderungen erfüllt: Es waren mindestens zwei verschiedene Typen von HIV-Tests reaktiv, zwei verschiedene Proben hatten je ein eindeutig positives Resultat, und der HIV-Typ wurde als HIV-1 identifiziert. Dass dies ein HIV-1 der Gruppe M ist, ist aufgrund der Seltenheit von Infektionen mit Viren, die nicht der Gruppe M angehören, zwar wahrscheinlich, muss aber durch die Resistenztestung bestätigt werden. Die Viruslast ist mit 111 000 Kopien/mL genügend hoch und muss nicht durch den PERT-Test überprüft werden; daher sind keine Kommentare erforderlich. Aufgrund des Inno-Lia Resultats ist von einer Infektion auszugehen, die wahrscheinlich vor mehr als drei bis sechs Monaten erfolgt ist.

Im gezeigten Fall wurden die folgenden Tests gemacht: Kombiniertes erstes HIV-Screeningtest (da reaktiv, wurde im Meldelabor gratis ein kombinierter zweiter HIV-Screeningtest durchgeführt), Inno-Lia HIV I/II Score, HIV-Viruslast. Diese drei Tests waren ausreichend, um – mit Ausnahme der noch pendenten Resistenztestung – sämtliche Vorgaben des Testkonzepts zu erfüllen.

nannten vierten Generation). Kombinierte HIV-Suchtests gibt es heute nicht nur für das medizinisch-diagnostische Labor, sondern auch als Schnelltests für Arztpraxen oder HIV-Teststellen [4]. Die Antigen-Testung im Rahmen des HIV-Screening ist wichtig, weil damit auch die hoch infektiösen Infizierten im Stadium der HIV-Primoinfektion (PHI) erfasst werden [5,6], obwohl RT-PCR oder andere sequenzspezifische Amplifikationsverfahren für HIV-RNA im frühesten Stadium der Infektion noch etwas früher ansprechen als die kombinierten Screeningtests. In der bisher umfassendsten Studie der Frühphase der HIV-Infektion von Fiebig et al. waren sie im Mittel bereits fünf Tage früher positiv als die Antigentests (95 % Vertrauensintervall 3,1–8,1 Tage) [7]. Diese wiederum waren durchschnittlich 5,3 Tage (3,3–7,7 Tage) früher positiv als die IgM-sensitiven Antikörpertests der dritten Generation, die ihrerseits etwa drei Wochen nach Infektion positiv werden [8]. Nach diesem ersten Modell von Fiebig läge der Median für den Nachweis der HIV-1 RNA bei 11 Tagen nach der Infektion und für das p24 Antigen bei 16 Tagen. Ein zweites von Fiebig et al. verwendetes Modell kommt zum Schluss, dass bei einer Detektionsgrenze von 50 Kopien/mL die HIV-1 RNA sieben Tage vor dem p24 Antigen, also am Tag neun nach der Infektion positiv wird und bei 1 Kopie/mL elf Tage vor dem p24 Antigen, also bereits eine Woche nach der Infektion (Medianwerte).

Aber Achtung: Die Mediane implizieren, dass zu den angegebenen Zeitpunkten jeweils nur 50 % der HIV-infizierten Menschen positiv sind, 50 % also noch ein negatives Resultat haben. Frühere Studien haben ergeben, dass in seltenen Fällen die Serokonversion verspätet erfolgen kann [9–11]. Da die RNA-PCR, das Antigen und die Antikörper, wie von Fiebig et al. gezeigt, stets rasch hintereinander positiv werden (angedeutet durch sehr enge 95 % Vertrauensintervalle), bleiben bei den wenigen Fällen mit verzögerter Serokonversion auch die hochsensitiven molekularen HIV-Tests bis kurz vorher negativ. Untersuchungen in Tiermodellen haben gezeigt, dass das Virus – offenbar zunächst ohne Ausbreitung – unterschiedlich lange in den lymphatischen Geweben in der

Nähe der Eintrittspforte verbleiben kann [11]. In einer Untersuchung am Menschen wurden zudem bei sechs von 15 untersuchten Patienten bereits neun bis 25 Tage (Median 18) vor einem raschen und definitiven Virusanstieg Episoden mit sehr niedriger transients Virämie im Sinne sogenannter «Blips» beobachtet [12]. Durch diese Studienergebnisse wird deutlich, dass auch beim Menschen das Intervall zwischen dem Infektionsereignis und dem Beginn eines raschen, definitiven Virusanstiegs im Blut stark variieren kann. Diese biologische Eigenheit hat sich trotz der Fortschritte in der Virusdiagnostik natürlich nicht verändert, und aus diesem Grund kann weiterhin auf das Abwarten der Dreimonatsfrist für den Ausschluss einer HIV-Infektion nicht verzichtet werden.

Vielfach herrscht immer noch Unsicherheit über das optimale diagnostische Vorgehen in den ersten Tagen bis Wochen nach einer Risikosituation. Bei Personen mit einer HIV-Expositionsanamnese, die bereits Symptome einer HIV Primoinfektion (PHI) aufweisen¹, ist unverzüglich ein kombinierter HIV-Screeningtest durchzuführen. Sind keine PHI-Symptome vorhanden, ist ein erster kombinierter HIV-Screeningtest erst 10–14 Tage nach dem Risikoereignis sinnvoll. Auch bei einem negativen Resultat dieses ersten Tests sollten die Betroffenen darüber orientiert werden, dass die Möglichkeit einer HIV-Infektion weiter besteht und dass gerade im Frühstadium der Infektion die Gefahr einer Übertragung des Virus auf weitere Personen besonders hoch ist. In dieser Situation sollte eine weitere Testung nach Verlauf von zwei Wochen aufgeboten werden (bei Auftreten von Symptomen ist allerdings eine sofortige Testung indiziert). Fällt der Test nach diesen zwei Wochen weiterhin negativ aus, muss die Dreimonatsfrist bis zur Durchführung eines abschliessenden HIV-Screeningtests abgewartet werden. Ein negativer kombinierter Screeningtest nach drei Monaten schliesst eine HIV-Infektion definitiv aus.

b) HIV-Screening bei Neugeborenen und Säuglingen

Wenn der HIV-Status der Mutter eines Säuglings oder Kleinkindes unbekannt ist (z. B. bei Adoptionen),

soll zuerst wie bei älteren Kindern oder Erwachsenen ein CE-markierter HIV-Screeningtest durchgeführt werden. Bei negativem Resultat sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich. Bei einem reaktiven Resultat muss dagegen von einer HIV-Exposition ausgegangen werden. Es sind weitere Tests erforderlich, um den HIV-Status des Kindes zu bestimmen.

Da mütterliche IgG Antikörper, und damit auch die HIV-spezifische Antikörper, durch aktiven transplazentaren Transport in hoher Konzentration in den Foetus gelangen, werden alle Kinder HIV-positiver Mütter mit mütterlichen anti-HIV-Antikörpern geboren und haben demzufolge im HIV-Screeningtest ein reaktives Resultat. Tests, die HIV-Antikörper erfassen, können daher für eine Diagnose der pädiatrischen HIV-Infektion bis zum völligen Verschwinden dieser maternalen Antikörper, d.h. bis weit ins zweite Lebensjahr hinein, nicht eingesetzt werden. Eine HIV-Infektion kann somit in dieser Periode ausschliesslich mittels Tests für Viruskomponenten (HIV-Nukleinsäure oder -Protein) nachgewiesen werden. Weil die Quantifizierung von HIV-1 RNA in vielen Labors in der Schweiz zum diagnostischen Alltag gehört, wird in der Regel virale RNA gesucht, seltener auch die von der WHO ebenfalls empfohlene, zellassoziierte HIV-DNA [13]. Zu beachten ist, dass HIV-2 durch die heutigen kommerziellen Verfahren für die Quantifizierung der HIV-1 RNA nicht erkannt wird. Ist der HIV-Typ (1 oder 2) der Mutter unbekannt, ist bei der ersten Blutprobe des Neugeborenen zunächst ein Line-Immunoassay (Inno-Lia® HIV I/II Score) durchzuführen, damit der passende Virustest – entweder eine RT-PCR für HIV-1 RNA im Plasma oder eine PCR für provirale HIV-2 DNA aus PBMC – eingesetzt werden kann.

Bei einer symptomatischen pädiatrischen HIV-Exposition hat die Testung unverzüglich zu erfolgen. Bei asymptomatischen Kindern werden nach der in der MoCHIV (Swiss Mother+Child HIV Cohort)-Studie etablierten, langjährigen und bewährten Praxis die virologischen Tests im Alter von ein, zwei und sechs Monaten durchgeführt.

Zu beachten ist, dass infolge der heute üblichen antiretroviralen Pro-

phylaxe die PCR-Tests von HIV-infizierten Neugeborenen im Alter von ein oder zwei Monaten noch negativ ausfallen können. Nach drei und sechs Monaten ist die Sensitivität der Tests hingegen zumeist ausreichend [14]. Kinder, die in diesem Alter weiterhin PCR-negativ sind, sind mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht infiziert. Ein abschliessender Test erfolgt im Alter von 24 Monaten; am besten und kostengünstigsten wird dann ein CE-markierter, kombinierter HIV-Screeningtest eingesetzt. Das negative Resultat dieses Tests schliesst eine HIV-Infektion des Kindes definitiv aus.

Für einen positiven Virusnachweis bei einem Neugeborenen oder Säugling gelten dieselben Regeln für Bestätigungstests wie beim Erwachsenenscreening (s. nächster Abschnitt). Vorsicht ist geboten bei sehr niedrigen Viruslasten wie «positiver Wert mit < 20 Kopien/mL». Solche Resultate fallen im pädiatrischen Bereich in Folgeuntersuchungen in der Regel HIV-negativ aus; ein derart «positives Resultat» sollte daher nicht voreilig mitgeteilt werden. Wenn HIV-1 RNA in der ersten Probe dagegen mit ausreichender Sicherheit, also in klar messbarer Menge nachgewiesen wird und wenn an einer Folgeprobe auch die Resistenztestung erfolgreich durchgeführt wird, gilt die pädiatrische HIV-Infektion als gesichert, und alle für eine antiretrovirale Behandlung benötigten virologischen Informationen sind vorhanden.

c) Bestätigung bzw. Sicherung der Diagnose «HIV-infiziert»

Von zentraler Bedeutung für die Sicherheit der Diagnose «HIV-infiziert» ist unbedingt der Grundsatz, dass mindestens zwei verschiedene, HIV-spezifische Tests positiv ausfallen müssen und dass unzweideutig positive Untersuchungsergebnisse an mindestens zwei unabhängigen Untersuchungsmaterialien, also einem Erst- und einem Zweitmaterial, vorliegen müssen. In der von den Meldelabors erstellten standardisierten Fallinterpretation müssen die ersten beiden Kriterien – «*Clear reactivity in >= 2 different types of HIV tests*» und «*Positive, non-discrepant results in >= 2 different samples*» – mit «YES» beantwortet sein. Welche Tests kombiniert werden, ist für den

Endbefund irrelevant, sie müssen lediglich HIV-spezifisch sein. Es empfiehlt sich, die Screeningtests mit jenen Tests zu kombinieren, die ohnehin für die Beantwortung der Fragen zwei bis vier benötigt werden. Erhalten die HIV-Meldelabors nur ein einziges Material zur Untersuchung, muss das medizinisch-diagnostische Labor die mit unabhängigem Probenmaterial generierten Resultate dem Meldelabor auf dem Auftragsformular unbedingt mitteilen, damit die Kriterien ein bis vier erfüllt werden können.

In praktisch allen Fällen kann die HIV-Infektion mit den zwei Proben und den heute verfügbaren Tests eindeutig bestätigt oder ausgeschlossen werden. Für die seltenen Ausnahmen, z.B. Personen mit einem wiederholt reaktiven Resultat im Screeningtest, unklarem Inno-Lia und negativer kommerzieller PCR, hat das NZR eine ultrasensitive, diagnostische DNA-PCR (MEGA-PCR) entwickelt. Diese analysiert Probenansätze mit sehr grosser DNA-Menge (bis 500 µg anstelle von normalerweise 1–2 µg). Dementsprechend wird die Empfindlichkeit um ein Vielfaches gesteigert [15].

Frage 2: Welche Eigenschaften hat das Virus?

a) Differenzierung von HIV-1 und HIV-2, Doppelinfektionen, Erkennung von Viren der Gruppe O
Infektionen mit HIV-2 oder der Gruppe O von HIV-1 müssen möglichst frühzeitig identifiziert werden, weil diese Viren eine andere Therapie und, im Fall von HIV-2, auch eine andere Methode der Viruslastbestimmung erfordern.

Ein erhöhter Verdacht auf eine HIV-2 Infektion besteht bei Personen mit epidemiologischer Verbindung nach Westafrika (z.B. Elfenbeinküste, Ghana, Senegal, Guinea-Bissau, Kamerun) oder dem ehemals kolonial verbundenen Portugal. Die Abklärung erfolgt primär durch serologische Tests. Bewährt für die Typendifferenzierung hat sich der Inno-Lia® HIV I/II Score, ein Immunoblot der zweiten Generation, der neben Antikörpern gegen fünf Antigene von HIV-1 auch Antikörper gegen die Hüllproteine gp105 und gp36 von HIV-2 nachweist [16]. Dieser Test dient auch der Überwa-

chung der HIV-Epidemie in der Schweiz und ist daher den HIV-Meldelabors und dem NZR vorbehalten [17].

HIV-2-positive Resultate mit dem Inno-Lia sollten durch PCR für HIV-2 abgesichert werden. Dieser Test ist auch bei Unklarheiten einzusetzen, insbesondere wenn die Antikörper mit den Envelop Antigenen von sowohl HIV-1 als auch HIV-2 reagieren, so dass möglicherweise eine Doppelinfektion besteht. HIV-2 RNA im Plasma ist selbst bei unbehandelten Patienten oft nicht nachweisbar; das gilt vor allem bei noch asymptomatischen Personen. Für die Bestätigung einer HIV-2 Infektion ist daher auf den spezifischen Nachweis der HIV-2 DNA in den infizierten Zellen zurückzugreifen, wofür unbedingt EDTA-Blut und nicht bloss Plasma benötigt wird. Weil die Konzentration HIV-2 infizierter Zellen mit weniger als 1 Kopie pro µg DNA meist gering ist, muss eine grosse DNA-Probe im Sinne der High-Input (MEGA) PCR eingesetzt werden, um eine ausreichende Sensitivität zu erreichen [18]. Die MEGA-PCR wird ausschliesslich am NZR durchgeführt und benötigt 4 x 10 mL EDTA-Blut.

Der Inno-Lia ist auch der gegenwärtig beste Test, um Doppelinfektionen mit HIV-1 und HIV-2 zu erkennen. Prinzipiell ist zu beachten, dass eine positive HIV-1 Viruslast-Messung zwar eine HIV-1 Infektion belegt, hingegen eine möglicherweise gleichzeitig bestehende HIV-2 nicht ausschliessen kann. Zeigt der Inno-Lia eine Doppelinfektion an, muss daher die Viruslast für HIV-1 und HIV-2 getrennt bestimmt werden.

Diagnostisch problematisch sind ausserdem die sehr selten vorkommenden Viren der HIV-1 Gruppe O, die eine natürliche Resistenz gegen alle NNRTI aufweisen und überwiegend bei Patientinnen und Patienten mit epidemiologischer Verbindung zu den westafrikanischen Ländern Kamerun, Gabun und Äquatorial-Guinea gefunden werden. Die Identifizierung von Gruppe O Viren ist wichtig wegen der unterschiedlichen Anforderungen bezüglich der HIV-Therapie (alle NNRTI unwirksam). Frühere Versionen des HIV-1 Viruslasttests von Roche vermochten diese Viren nicht zu detektieren; daher konnte sich damals die Suche nach Gruppe O Viren bei den neu

Tabelle 1:

Die vier Fragen der HIV-Diagnostik, zugehörige Aufgabenbereiche, Anforderungen und Zuständigkeiten

Frage	Aufgabenbereiche	Anforderungen	Zuständigkeit
1. Ist jemand mit HIV infiziert?	HIV-Screening > 18 Monate	CE-markierter HIV-1/2/O Antikörper + Antigen Kombinationstest für Labor und als Schnelltest	Vom BAG anerkannte medizinisch-diagnostische Labors bzw. Arztpraxen oder HIV-Teststellen HIV-Meldelabors NZR
	Sicherung (Bestätigung) der Diagnose	zwei verschiedene CE-markierte Tests sind klar reaktiv bzw. positiv zwei verschiedene Proben ergeben je ein klar reaktives bzw. positives Resultat	Gemeinsam: vom BAG anerkannte medizinisch-diagnostische Labors bzw. Arztpraxen oder HIV-Teststellen HIV-Meldelabors NZR
	Neonatales/Pädiatrisches HIV-Screening < 18 Monate	Falls HIV-Status der Mutter unbekannt: CE-markierter HIV-1/2/O Antikörper + Antigen Kombinationstest um zu sehen, ob Kind HIV-exponiert war. CE-markierter HIV-1/2 Line Immunoassay für die Identifizierung des korrekten Tests (HIV-1 oder HIV-2) bei der Erstuntersuchung; sodann:	HIV-Meldelabors in Basel und Genf sowie NZR
		Für HIV-1: HIV-1 RNA im Plasma oder/und Für HIV-2: HIV-2 DNA in den PBMC mittels high-input (MEGA) PCR	HIV-Meldelabors in BS und GE; NZR NZR
2. Welche Eigenschaften hat das Virus?	Unterscheidung von HIV-1 und HIV-2, Erkennung von Doppelinfektionen HIV-1 + HIV-2	CE-markierter HIV-1/2 Line Immunoassay	HIV-Meldelabors NZR
	Bestätigung der HIV-2 Infektion	High-Input (MEGA) PCR für HIV-2 DNA in den PBMC	NZR
	Resistenz gegen antiretrovirale Medikamente	Genetische Resistenztestung mindestens der PR und RT Regionen, optimal auch der IN Region	HIV Meldelabors in Basel, Genf, Lausanne sowie NZR; NZR für HIV-2 und HIV-1 der Gruppe O
	Identifikation von HIV-1 der Gruppe O	Erfolgt am einfachsten über die Sequenzierung im Rahmen der genetischen Resistenztestung Gruppe O-spezifische DNA- und RNA-PCR	NZR; die HIV Meldelabors schicken die trotz ausreichender HIV-1 Viruslast nicht amplifizierbaren Isolate ans NZR NZR
3. Wie hoch ist die Viruslast?	Quantifizierung HIV-1	CE-markierter Viruslasttest für HIV-1	Vom BAG anerkannte medizinisch-diagnostische Labors HIV-Meldelabors NZR
	Quantifizierung HIV-2	Sequenz-unabhängiger Nachweis mittels PERT Test	NZR
	HIV-1 + HIV-2 Doppelinfektion	CE-markierter Viruslasttest für HIV-1 HIV-2 RNA, qualitativ oder quantitativ	HIV-Meldelabors, NZR NZR
	Verifizierung einer mit kommerziellen Tests gemessenen HIV-1 Viruslast von < 1000 Kopien/mL	Sequenz-unabhängiger Nachweis mittels PERT Assay	NZR
4. Wie gross ist der Anteil frischer Fälle an den neu gemeldeten HIV-Infektionen	Bestimmung des Anteils frischer Infektionen < 12 Monate unter den Meldefällen	Nebenresultat des HIV-1/2 Line Immunoassay	HIV-Meldelabors NZR BAG
Unklarheiten und Probleme aller Art		Je nach Problem	NZR

Abkürzungen: PR, Protease; RT, Reverse Transkriptase; IN, Integrase; PBMC, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts

diagnostizierten HIV-1 PatientInnen auf die seltenen Fälle mit nicht nachweisbarer Viruslast im Test von Roche beschränken. Die aktuellen Versionen der meistgebrauchten kommerziellen Viruslasttests (Roche, Abbott) detektieren nun aber auch die Viren der Gruppe O. Daher ist eine Einengung der Gruppe O Kandidaten auf die wenigen Fälle mit nicht nachweisbarer Viruslast im Roche-Test heute nicht mehr möglich, und die Gruppe O Viren können nur noch im Rahmen der genotypischen Resistenztestung (GRT) diagnostiziert werden. Leider ist nicht bei allen der in der Schweiz eingesetzten GRT-Verfahren gesichert, dass sie Viren der Gruppe O in den für die GRT-relevanten Bereichen des Genoms zu amplifizieren vermögen. In Fällen, bei denen trotz einer für die GRT an sich genügend hohen Viruslast die Amplifikation versagt, sollte daher an ein Virus der Gruppe O als eine mögliche Ursache des Versagens gedacht werden. Solche Fälle sollten sodann an das NZR überwiesen werden, denn dieses verfügt über ein GRT-Verfahren, welches erwiesenermassen auch für Viren der Gruppe O funktioniert.

b) Erkennung von Resistenzmutationen

Die Kenntnis von Virusmutationen, welche Resistenz gegenüber antiretroviralen Medikamenten bewirken und die bereits vor einem Therapiebeginn vorbestehen können, ist eine wichtige Grundlage jeder antiretroviralen Therapie [19]. Da solche bei der Infektion übertragenen resistenten Virusmutanten im zirkulierenden Blut oft durch besser replizierende Wildtyp-Viren verdrängt werden und doch in latent infizierten Zellen archiviert bleiben, ist es wichtig, den ersten Resistenztest möglichst früh, also schon zum Zeitpunkt der Diagnose, durchzuführen, auch wenn eine ART erst zu einem späteren Zeitpunkt begonnen werden soll [20]. Zudem ist die bei der genetischen Resistenztestung durchgeführte Virussequenzierung die einzige Möglichkeit, Viren exotischer Gruppen wie der Gruppe O von HIV 1 zu diagnostizieren (s. vorangehender Abschnitt). Das ist jedoch für ein zuverlässiges Monitorisieren der Viruslasten essentiell. Die Resistenztestung wird in der Schweiz

von vier Labors durchgeführt, welche vom BAG die entsprechende Bewilligung haben. Es sind dies die HIV-Meldelabors in Basel, Genf und Lausanne sowie das NZR in Zürich. Die Resistenzanalyse soll mindestens die Genomregionen PR (Protease) und RT (Reverse Transkriptase) erfassen. Empfohlen wird auch die Analyse von IN (Integrase); für PatientInnen der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS) ist dies diagnostischer Standard.

Frage 3: Wie hoch ist die Viruslast?

Für die Quantifizierung viraler RNA im Plasma stehen mittlerweile Tests verschiedener Anbieter bereit (Roche, Abbott, BioMérieux, Siemens). Im Fall von HIV-1 decken sie ein breites HIV-1 Spektrum ab (die verschiedenen Subtypen der Gruppe M und Gruppe O; der Test von Abbott erkennt zudem auch die bisher extrem seltenen Gruppen N und P). Für HIV 2 sind dagegen weiterhin keine kommerziellen Test erhältlich. Hierfür wird der vom NZR angebotene Product-Enhanced Reverse Transcriptase (PERT) Test eingesetzt, der die Enzymaktivität der retroviralen reversen Transkriptase im Viruspartikel misst. Der Test hat eine ähnliche Sensitivität wie die RT-PCR [21–23]. Als Nachweistest einer viralen Enzymaktivität ist er aber völlig sequenzunabhängig und kann so alle existierenden HIV-Isolate quantifizieren. Es ist nämlich zu beachten, dass seltene oder neue HIV-1 Isolate aufgrund grosser Sequenzabweichungen in Primer- oder Sonden-Regionen teils massiv unterdetektiert werden können [24–25]. Während dies bei hohen Virusmengen (> 10 000 K/mL) klinisch kaum Konsequenzen hat, kann eine fälschlich nicht detektierte oder zu geringe Viruslast zu einer klinischen Fehleinschätzung im Sinne einer «Elite Controller»-Situation und ggf. einem erhöhten Risiko der Virusübertragung auf Dritte führen (PatientInnen könnten sich aufgrund der wiederholt nicht nachweisbaren Viruslast irrigerweise als nicht infektiös im Sinn des EKA-Statements von 2008 betrachten [26]). Um solche Komplikationen zu verhindern, fordert das HIV-Testkonzept, dass neu diagnostizierte Patienten mit einer HIV-1 Viruslast < 1000 Kopien/mL

oder solche, die bei einer Viruslast < 10 000 Kopien/mL bereits niedrige CD4-Werte oder eine rasche klinische Progression aufweisen, mit dem sequenzunabhängigen PERT Test nachuntersucht werden und eine niedrige Viruslast so zumindest bestätigt wird.

Frage 4: Wie gross ist der Anteil frischer an den neu gemeldeten HIV-Infektionen?

Für die nationale HIV-Überwachung des BAG ist es wichtig zu wissen, welcher Anteil der jeweils neu mit HIV diagnostizierten Menschen eine frische (\leq zwölf Monate) bzw. schon ältere Infektion hat. Dazu wurden bisher sogenannte «detuned Tests» bzw. STARHS (Serologic Testing Algorithms for Recent HIV Seroconversion) verwendet [27]. Vor einigen Jahren wurde berichtet, dass das Bandenmuster im Inno-Lia® HIV I/II Score auch für die Schätzung des Anteils frischer Infektionen verwendet werden kann [17] und dass diese Methode im Gegensatz zu den meisten anderen STARHS eine hohe Spezifität aufweist [28]. Seit September 2007 wertet das oben erwähnte von den HIV-Meldelaboratorien verwendete Tool das Inno-Lia Bandenmuster jedes neu diagnostizierten Patienten bezüglich der wahrscheinlichen Dauer der Infektion automatisch aus und übermittelt die Daten an das BAG, wo sie zusammen mit den Daten aus den Arzt-Ergänzungsmeldungen ausgewertet werden. Da die Inno-Lia Resultate praktisch lückenlos vorhanden sind und mehrere verschiedene Algorithmen für die Berechnungen verwendet werden können, ergibt sich eine hohe Zuverlässigkeit für die Schätzung des Anteils frischer Infektionen an der Gesamtzahl neuer HIV-Meldungen und der Veränderungen dieses Anteils über die Zeit [28,29].

Zusammenarbeit der verschiedenen Stufen und Zuständigkeiten

Unabhängigbar für eine optimale Qualität der HIV-Diagnostik bei gleichzeitig hoher Kosteneffizienz ist eine gute Zusammenarbeit der Akteure auf den verschiedenen Stufen. Unter der Voraussetzung, dass das Screening in den vom BAG anerkannten medizinisch-diagnostischen Laboratorien durchgeführt

wird, spielt es an und für sich keine Rolle, ob die Resultate zur Beantwortung der Fragen ein bis vier aus den medizinisch-diagnostischen Laboratorien oder den Meldelabors bzw. dem NZR stammen. Ausnahmen von dieser Regel sind der Innolia, der nur von den Meldelabors oder dem NZR durchzuführen ist, der HIV-Resistenztests, der nur in den vier vom BAG bezeichneten Labors durchgeführt werden kann sowie die vom NZR entwickelten Spezialtests (Tab. 1). Nach allgemeiner Erfahrung sind Informationen aber am einfachsten zusammenzutragen, wenn sie am selben Ort generiert werden; daher wird der in Abb. 1 gezeigte Abklärungsgang, der alle Abklärungen der Bestätigungsstufe den Meldelabors bzw. dem NZR zuweist, bevorzugt.

Wenn der/die behandelnde Arzt/Ärztin hingegen wünschen, dass ein Teil der erforderlichen Abklärungen – in der Regel die Bestimmung der HIV-1 Viruslast – nicht in einem Meldelabor erfolgen soll, wird es komplizierter. Damit die Meldelabors in diesem Fall die vier Fragen weiterhin beantworten können, muss die labor diagnostische Information zu ihnen fliessen, entweder ausgehend von den Screening-Labors oder dem/der behandelnden Arzt/Ärztin. Die medizinisch-diagnostischen Laboratorien müssen den Meldelabors aufgrund der Verfügung des BAG vom 1. Februar 2008 den Namen und die Adresse des/der behandelnden Arztes/Ärztin angeben [30]. Die HIV-Meldelabors sind ihrerseits aufgefordert, auf ihren Auftragsformularen entsprechende Felder für diese Informationen einzuführen oder, falls dies nicht möglich ist, spezielle Auftragsformulare nur für die HIV-Bestätigung einzusetzen.

Die Arbeitsgruppe 2 (AG2) der neuen Eidgenössischen Kommission für Sexuelle Gesundheit (EKSG), der Nachfolgerin der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF), vereint DiagnostikspezialistInnen aus dem NZR und den HIV-Meldelabors mit Personen aus dem BAG und Swissmedic. Viele AG2-Mitglieder sind auch in der Swiss HIV Cohort Study engagiert und betreiben aktive Forschung im Bereich HIV. Dadurch kommt sowohl HIV-spezifisches als auch allgemeines diagnostisches Fachwissen mit ho-

her Kompetenz für die Beurteilung der Probleme der HIV-Diagnostik zusammen. Die AG2 überwacht laufend die HIV-Diagnostik, hält sie auf dem aktuellen Stand und identifiziert allfällige Probleme bzw. sucht gemeinsam mit den beteiligten Akteuren und der EKSG nach Lösungen. ■

Literaturangaben

- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2012. (Accessed at www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0/)
- Mise à jour du concept de laboratoire VIH. Bulletin OFSP 2010; 2010:791.
- Schüpbach J. Nouveautés dans le diagnostic VIH. Bulletin OFSP; 2007:643–4.
- Beelaert G, Fransen K. Evaluation of a rapid and simple fourth-generation HIV screening assay for qualitative detection of HIV p24 antigen and/or antibodies to HIV-1 and HIV-2. J Virol Methods 2010; 168:218–22.
- Yerly S, Vora S, Rizzardi P, et al. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. Aids 2001; 15:2287–92.
- Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. J Infect Dis 2005; 191:1403–9.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. Aids 2003; 17:1871–9.
- Busch MP, Lee LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. Transfusion 1995; 35:91–7.
- Petersen LR, Satten GA, Dodd R, et al. Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. The HIV Seroconversion Study Group. Transfusion 1994; 34:283–9.
- Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. Am J Med 1997; 102:115–6.
- Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. Am J Med 1997; 102:117–24; discussion 25–6.
- Fiebig EW, Heldebrandt CM, Smith RI, Conrad AJ, Delwart EL, Busch MP. Intermittent low-level viremia in very early primary HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39:133–7.

- Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access: recommendations for a public health approach – 2010 revision, 2010. (Accessed at whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf.)
- Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during antiretroviral prophylaxis. In: J Pediatr. 2011;08/27 ed; 2011:60–6 e1.
- Boni J, Shah C, Flepp M, Luthy R, Schupbach J. Detection of low copy numbers of HIV-1 proviral DNA in patient PBMCs by a high-input, sequence-capture PCR (Mega-PCR). J Med Virol 2004; 72:1–9.
- Walther L, Putkonen P, Dias F, Biberfeld G, Thorstensson R. Evaluation of HIV-1/HIV-2 immunoblots for detection of HIV-2 antibodies. Clin Diagn Virol 1995; 4:67–79.
- Schupbach J, Gebhardt MD, Tomasik Z, et al. Assessment of recent HIV-1 infection by a line immunoassay for HIV-1/2 confirmation. PLoS Med 2007; 4:e343.
- Gunthard HF, Huber M, Kuster H, et al. HIV-1 superinfection in an HIV-2-infected woman with subsequent control of HIV-1 plasma viremia. Clin Infect Dis 2009; 48:e117–20.
- Wittkop L, Gunthard HF, de Wolf F, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. Lancet Infect Dis 2011; 11:363–71.
- Pingen M, Nijhuis M, de Bruijn JA, Boucher CA, Wensing AM. Evolutionary pathways of transmitted drug-resistant HIV-1. In: J Antimicrob Chemother. 2011/04/20 ed; 2011:1467–80.
- Pyra H, Boni J, Schupbach J. Ultrasensitive retrovirus detection by a reverse transcriptase assay based on product enhancement. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:1544–8.
- Burgisser P, Vernazza P, Flepp M, et al. Performance of five different assays for the quantification of viral load in persons infected with various subtypes of HIV-1. Swiss HIV Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 23:138–44.
- Boni J, Pyra H, Schupbach J. Sensitive detection and quantification of particle-associated reverse transcriptase in plasma of HIV-1-infected individuals by the product-enhanced reverse transcriptase (PERT) assay. J Med Virol 1996; 49:23–8.
- Korn K, Weissbrich B, Henke-Gendo C, et al. Single-point mutations causing more than 100-fold underestimation of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) load with the Cobas TaqMan HIV-1 real-time

Tabelle 2:
Adressen und Verantwortliche des HIV-Referenzzentrums und der Meldelabors

Institutsadresse	Verantwortlich	Funktion
Nationales Zentrum für Retroviren Institut für Medizinische Virologie Universität Zürich Winterthurerstrasse 190 8057 Zürich	Prof. Dr. med. Jörg Schüpbach Tel: 044 634 38 03 Fax: 044 634 26 83 schupbach.jorg@virology.uzh.ch	HIV-Referenzzentrum für alle diagnostischen Problemfälle HIV-Meldelabor HIV-Resistenztests Pädiatrische HIV-Diagnostik
BSD SRK Bern AG Murtenstrasse 133 Postfach 5512 3001 Bern	Dr. phil. nat. FAMH Christoph Niederhauser Tel: 031 384 23 04 Fax: 031 384 23 01 Christoph.Niederhauser@bsd-be.ch	HIV-Meldelabor
Clinique de la Source Laboratoire Avenue Vinet 30 1004 Lausanne	Dr. ès sc. FAMH Corinne Andreutti Tel: 021 641 32 44 Labor Tel: 021 641 32 57 Direkt Fax: 021 641 32 49 c.andreutti@lasource.ch	HIV-Meldelabor
Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern Friedbühlstr. 51 3010 Bern	Dr. med. FAMH Meri Gorgievski Tel: 031 632 35 62 Fax: 031 632 49 66 Meri.Gorgievski@ifik.unibe.ch	HIV-Meldelabor
DBM, Haus Petersplatz Institut für Med. Mikrobiologie Universität Basel Petersplatz 10 4003 Basel	Prof. Dr. Thomas Klimkait Tel: 061 267 32 62 Sekr. Tel: 061 267 32 72 Direkt Fax: 061 267 32 83 Thomas.Klimkait@unibas.ch	HIV-Meldelabor HIV-Resistenztests Pädiatrische HIV-Diagnostik
Servizio di microbiologia EOLAB Via Mirasole 22A 6501 Bellinzona	Dr. FAMH Gladys Martinetti Tel: 091 811 17 35 Direkt Tel: 091 811 17 11 Zentrale Fax: 091 811 17 19 Gladys.MartinettiLucchini@eoc.ch	HIV-Meldelabor
Klinik für Immunologie DIA Universitätsspital Zürich Häldeliweg 4 8044 Zürich	Dr. med. FAMH Stephan Regenass Tel: 044 634 28 69 Fax: 044 634 29 01 Stephan.regenass@usz.ch	HIV-Meldelabor
Laboratoire de virologie Hôpitaux Universitaires de Genève Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 1211 Genève 14	Dr. Sabine Yerly Tel: 022 372 40 98 Direkt Tel: 022 372 49 92 Sekr. Fax: 022 372 49 90 Sabine.Yerly@hcuge.ch	HIV-Meldelabor HIV-Resistenztests Pädiatrische HIV-Diagnostik
Service d'immunologie et d'allergie CHUV Rue de Bugnon 46 1011 Lausanne	Dr. FAMH Vincent Aubert Tel: 021 314 08 05 Sekr. Tel: 021 314 08 42 Direkt Fax: 021 314 08 01 vincent.aubert@chuv.ch	HIV-Meldelabor HIV-Resistenztests
Synlab Labor Dr. Güntert AG Alpenquai 14 6002 Luzern	Dr. med. und dipl. Mikrobiol. FAMH Marcel Brandenberger Tel: 041 360 35 35 Fax: 041 360 72 94 marcel.brandenberger@synlab.com	HIV-Meldelabor
Viollier AG Postfach 4002 Basel	Dr. sc. nat. ETH FAMH Diana Ciardo Tel: 061 486 11 11 Zentrale Tel: 061 486 14 45 Direkt Fax: 061 486 15 47 diana.ciardo@viollier.ch	HIV-Meldelabor
Zentrum für Labormedizin St. Gallen Frohbergstr. 3 9001 St. Gallen	Dr. rer. nat. FAMH Günter Dollenmaier Tel: 071 494 37 00 Tel: 071 494 37 11 Direkt Fax: 071 494 37 85 guenter.dollenmaier@zlmsg.ch	HIV-Meldelabor

- PCR assay. J Clin Microbiol 2009; 47:1238–40.
25. Peeters M, Aghokeng AF, Delaporte E. Genetic diversity among human immunodeficiency virus-1 non-B subtypes in viral load and drug resistance assays. Clin Microbiol Infect;16:1525–31.
 26. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweizerische Ärztezeitung 2008; 89:165–9.
 27. Busch MP, Pilcher CD, Mastro TD, et al. Beyond detuning: 10 years of progress and new challenges in the development and application of assays for HIV incidence estimation. Aids 2010; 24:2763–71.
 28. Schupbach J, Bisset LR, Regenass S, et al. High specificity of line-immunoassay based algorithms for recent HIV-1 infection independent of viral subtype and stage of disease. BMC Infect Dis 2011; 11:254.
 29. Schupbach J, Bisset LR, Gebhardt MD, et al. Diagnostic performance of line-immunoassay based algorithms for incident HIV-1 infection. BMC Infect Dis 2012; 12:88.
 30. Boubaker K, Gebhardt M. HIV/Aids-Meldepflicht - Neuerungen per 2008. Pipette 2008:20–1.

Referenz

1. Siehe dazu das Merkblatt HIV Primoinfektion vom 10.05.2011, als PDF herunterzuladen auf www.bag.admin.ch/hiv_aids/12472/12474/index.html?lang=de